

553,708

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Oktober 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/091590 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003748

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2004 (08.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 17 692.6 17. April 2003 (17.04.2003) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRACHT, Stefan
[DE/DE]; Meisenweg 16, 07751 Cospeda (DE).(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAL ACTIVE AGENT PATCH OPTICALLY LESS VISIBLE ON SKIN

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE WIRKSTOFFPFLASTER MIT VERRINGERTER OPTISCHER AUFFÄLLIGKEIT AUF DER HAUT

(57) Abstract: The invention relates to a medical active agent patch consisting of a single-layer or multilayer matrix provided with at least one layer containing an active agent and one support layer connected thereto. Said patch is characterised in that it is transparent or at least translucent, when it is applied to the skin of a first person it has a brightness-colour value L_1 ranging between 50% and 200% of the brightness-colour value L_2 , which is a brightness value of the surrounding cutaneous area of the same person and in that said patch fits to the skin of a second person or any other person in so far as L_2 of said persons ranges from 5° and 100°, in particular from 20° to 90°.(57) Zusammenfassung: Ein medizinisches Wirkstoffpflaster, das eine ein- oder mehrschichtig aufgebaute Matrix mit mindestens einer wirkstoffhaltigen Schicht sowie eine mit dieser Matrix verbundene Rückschicht aufweist, ist dadurch gekennzeichnet, dass es transparent oder zumindest transluzent ist, und dass es im Zustand der Applikation auf der Haut einer ersten Person an einer mit dem Pflaster bedeckten Hautstelle einen Helligkeits-Farbwert L_1 aufweist, der nicht weniger als 50 % und nicht mehr als 200 % eines Helligkeits-Farbwertes L_2 beträgt, wobei L_2 der Helligkeitswert an der das applizierte Pflaster umgebenden Hautregion derselben Person ist, und dass dasselbe in Bezug auf die Haut einer zweiten oder einer jeden weiteren Person gilt, sofern L_2 bei allen genannten Personen im Bereich von 5° und 100°, insbesondere im Bereich von 20° und 90°, liegt.

WO 2004/091590 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Medizinische Wirkstoffpflaster mit verringerter optischer Auffälligkeit auf der Haut.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Wirkstoffpflaster, insbesondere transdermale therapeutische Systeme, mit ein- oder mehrschichtig aufgebauter, wirkstoffhaltiger Matrix, und einer mit dieser Matrix verbundenen Rück-
10 schicht, wobei sich diese Wirkstoffpflaster beim Tragen auf der Haut durch ein verbessertes optisches Erscheinungsbild auszeichnen.

Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren, die die Herstellung derartiger Wirkstoffpflaster ermöglichen.

15 Viele der für die Herstellung von Wirkstoffpflastern oder TTS in Betracht kommenden Wirkstoffe oder Hilfsstoffe weisen bei der Lagerung eine Tendenz zur Verfärbung, beispielsweise zur Vergilbung, auf. Auch während der Applika-
20 tionsdauer kann es zu derartigen nachteiligen Veränderungen kommen. Bekannt ist z. B. die bei Nikotinpflastern allmählich auftretende Gelbfärbung.

Die genannten Veränderungen beruhen zumeist auf oxidativen Zersetzungsprozessen, die insbesondere bei Lagerung oder
25 während des Tragens des Wirkstoffpflasters auf der Haut im Kontakt mit Luftsauerstoff und Feuchtigkeit voranschreiten und durch Lichteinwirkung begünstigt werden können. Von solchen Prozessen betroffen sind insbesondere pharmazeuti-
30 sche Wirkstoffe, Antioxidantien, verschiedene Enhancer (d. h. Stoffe, die die transdermale Wirkstoffaufnahme unterstützen oder beschleunigen) sowie oxidationsempfindliche Bestandteile des im Wirkstoffpflaster vorhandenen Haftklebers, wie z. B. Klebharze.

35 Das Ausmaß der Zersetzung von Inhaltsstoffen muß sich nicht zwangsläufig nachteilig auf die pharmazeutische Qualität

der Produkte auswirken, wenn beispielsweise die entstehenden Abbauprodukte nur Bruchteile eines Gewichtsprozentes der Ausgangsverbindung ausmachen, und wenn diese Abbauprodukte toxikologisch unbedenklich sind. So kommt es aufgrund der Verfärbungen häufig zu kosmetischen Produktbeeinträchtigungen, ohne daß bereits eine Beeinträchtigung der pharmazeutischen Qualität stattgefunden hat. Diese nachteiligen Veränderungen des optischen Erscheinungsbildes der Wirkstoffpflaster werden von den Anwendern oder Patienten insbesondere im Falle von Arzneimitteln häufig mit Schadhaf-
tigkeit oder Verderb in Verbindung gebracht, wodurch eine Verunsicherung entsteht.

Häufig handelt es sich bei diesen Veränderungen um Gelb-, Braun- oder Rotverfärbungen, wie sie typischerweise bei chemischen Zersetzungen auftreten. Bereits geringfügige Farbveränderungen können von den Anwendern oder Patienten als Anzeichen für eine Verschlechterung der Qualität des Arzneimittels interpretiert werden.

Die Problematik der Verfärbungen tritt insbesondere dann auf, wenn das Produkt im Zustand frisch nach der Herstellung dem menschlichen Auge zunächst farblos oder weiß erscheint und die erwähnten Verfärbungen erst nach einer gewissen Zeit der Lagerung oder während des Tragens eines Pflasters auf der Haut in Erscheinung treten. Dies wird von den Anwendern in noch höherem Maße als kritisch oder potentiell gefährlich wahrgenommen als eine von Anfang an vorhandene Färbung des Produkts, die sich während der Lagerung lediglich verstärkt.

Im Bereich medizinischer Wirkstoffpflaster stellen transparente und farblose Pflaster in kosmetischer Hinsicht den Idealfall dar, da sie auf der Haut des Anwenders von diesem selbst oder von anderen Personen als unauffällig empfunden werden. Die Anwender medizinischer Pflaster bevorzugen in der Regel Pflaster mit solchen unauffälligen Eigenschaften,

weil auf diese Weise das Risiko vermindert wird, daß andere Personen auf die Behandlungsbedürftigkeit des Anwenders aufmerksam gemacht werden und möglicherweise von der zugrunde liegenden Krankheit des Anwenders erfahren.

5

Falls eine transparente Ausführung eines Wirkstoffpflasters beispielsweise wegen vorhandener Färbungen der Inhaltsstoffe oder wegen während der Lagerzeit auftretender Verfärbungen aus kosmetischen Gründen nicht sinnvoll ist, so kann das Pflaster mit einer undurchsichtigen Rückschicht ausgestattet werden. Während der Applikationsdauer wird dann durch diese Rückschicht die optische Wahrnehmung der Färbung oder Verfärbung verhindert.

15 Nachteilig wirkt sich im letztgenannten Fall aber aus, daß die mit einer undurchsichtigen Rückschicht ausgestatteten Pflaster oder TTS am Applikationsort, d. h. auf der Haut des Patienten, wesentlich auffälliger in Erscheinung treten als transparente oder farblose Pflaster. Eine im Stand der
20 Technik bekannte und häufig angewandte Maßnahme besteht darin, die undurchsichtige Rückschicht hautfarben zu lackieren. Hier ergibt sich jedoch ein weiteres Problem, da es sich nämlich als äußerst schwierig erweist, einen Hautton zu finden, der für eine größere Anzahl von Anwendern, die unterschiedliche Hautfärbungen haben, gleichermaßen
25 passend und in kosmetischer Hinsicht annehmbar ist. Gänzlich unmöglich ist es, unter Einbeziehung aller Hauttypen der Weltbevölkerung einen einheitlichen, opaken Hautfarbton festzulegen, der sich als Farbton für eine undurchsichtige
30 Rückschicht eignen könnte. Zwar könnte dieses Problem dadurch gelöst werden, daß ansonsten identische Wirkstoffpflaster mit unterschiedlich gefärbten Rückschichten, abgestimmt auf die unterschiedlichen Hautfarbtöne der Weltbevölkerung, hergestellt werden. Dies kommt jedoch wegen der
35 komplexen Herstell- und Vertriebslogistik und letztlich aus Kostengründen nicht in Frage.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Wirkstoffpflaster bereitzustellen, die trotz vorhandener oder im Lauf der Zeit auftretender Färbungen ein optisch unauffälliges Erscheinungsbild des Pflasters gewährleisten, insbesondere, wenn sich das Pflaster am Applikationsort befindet. Dabei soll möglichst eine einheitliche Lösung gefunden werden, die für die unterschiedlichsten Hautfarbtöne der Weltbevölkerung geeignet ist.

Ferner lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde, Verfahren aufzuzeigen, durch welche derartige Wirkstoffpflaster erhalten werden können.

Diese Aufgaben werden durch medizinische Wirkstoffpflaster gemäß Anspruch 1 sowie durch Herstellungsverfahren gemäß Anspruch 13 gelöst, sowie durch die in den abhängigen Ansprüchen beschriebenen Ausführungsformen.

Demnach treten die oben genannten Nachteile bei den im Oberbegriff des Anspruchs 1 beschriebenen medizinischen Wirkstoffpflastern nicht oder nur in abgeschwächter Form auf, wenn dieses Wirkstoffpflaster transparent oder zumindest transluzent ist und wenn das Pflaster - im Zustand der Applikation auf der Haut einer ersten Person - an einer mit dem Pflaster bedeckten Hautstelle einen Helligkeits-Farbwert L_1 aufweist, der nicht weniger als 50% und nicht mehr als 200% eines Helligkeits-Farbwertes L_2 beträgt, wobei L_2 der Helligkeitswert an der das applizierte Pflaster umgebenden Hautregion derselben Person ist, und wenn dasselbe in Bezug auf die Haut einer zweiten oder einer jeden weiteren Person gilt, sofern L_2 bei allen genannten Personen im Bereich von 5° und 100° , insbesondere im Bereich von 20° und 90° , liegt. Die genannten Unterschiede zwischen den Helligkeitswerten L_1 , L_2 können durch Messungen bei repräsentativen Stichproben von Personen des jeweiligen Hauttyps ermittelt werden.

Der Farbwert der Helligkeit L, genannt "Helligkeits-Farbwert", ist eine farbmetrische Kenngröße, die in Verbindung mit weiteren Kenngrößen in der Technik zur eindeutigen Charakterisierung von Farben verwendet wird. Der Helligkeits-Farbwert wird in Grad angegeben und kann durch Farbmeßgeräte bestimmt werden. Die hier angegebenen Werte für die Farbhelligkeit wurden mit Hilfe eines "Dreibereichsfarbmeßgerätes CP-320" der Fa. Techkon GmbH (DE-61462 Königstein) ermittelt.

Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß Wirkstoffpflaster mit den vorgenannten erfindungsgemäßen Merkmalen ein unauffälliges Erscheinungsbild am Applikationsort, d. h. auf der Haut, aufweisen, und daß derartige Wirkstoffpflaster auf unterschiedlichsten Hautfarbtypen der Weltbevölkerung optisch unauffällig erscheinen. Beispielsweise hat ein erfindungsgemäßes Wirkstoffpflaster ein gleichermaßen unauffälliges optisches Erscheinungsbild, wenn es auf die Haut eines Anwenders mit kaukasischer, heller Hautfarbe oder auf die Haut eines Anwenders mit dunkler, negroider Hautfarbe appliziert wird. Deshalb zeichnet sich nach einer bevorzugten Ausführungsform ein erfindungsgemäßes Wirkstoffpflaster dadurch aus, daß der an der nicht mit dem Pflaster bedeckten Hautstelle gemessene Helligkeits-Farbwert L_2 der genannten ersten Person der Helligkeits-Farbwert einer Person mit heller, kaukasischer Hautfarbe ist, und daß der Helligkeitsfarbwert L_2 der genannten zweiten Person der Helligkeits-Farbwert einer Person mit dunkler, negroider Hautfarbe ist, oder umgekehrt.

Die Herstellung von Wirkstoffpflastern mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Anspruchs 1 und die zur Herstellung geeigneten Stoffe sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Zur Herstellung der Matrixschicht(en) können beispielsweise Stoffe aus der Gruppe der Polyacrylate, Poly(meth)acrylate,

Klebharze, Cellulosederivate, Polyisobutylene, Styrol-Iso-
pren-Styrol-Blockcopolymer, Styrol-Butadien-Styrol-Block-
copolymer, Polydimethylsiloxane, Ethylenvinylacetat-Copo-
lymer und Vinylacetat verwendet werden, wahlweise unter
5 Hinzufügung von dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen. Min-
destens eine der Matrixschichten enthält einen Wirkstoff,
wobei insbesondere ein Arzneistoff zu verstehen ist, oder
mehrere solcher Wirkstoffe.

10 Die erfindungsgemäßen, aus einer Matrix und darüber liegen-
der Rückschicht aufgebauten Wirkstoffpflaster sind im we-
sentlichen transparent oder zumindest transluzent (d. h.
durchscheinend), jedenfalls nicht opak. Demzufolge ist auch
die Rückschicht im wesentlichen transparent oder translu-
15 zent.

Als Rückschicht eignen sich vor allem Polyester, wie z. B.
Polyethylenterephthalat (PET) und Polybutylenterephthalat,
darüber hinaus aber auch nahezu beliebige andere hautver-
20 trägliche Kunststoffe, wie z. B. Polyvinylchlorid, Ethylen-
vinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen,
Cellulosederivate und viele andere mehr.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfin-
25 dungsgemäßen Wirkstoffpflaster in mindestens einer ihrer
Schichten einen oder mehrere Stoffe aus der Gruppe der
Farbstoffe und Pigmente. Dadurch wird in Kombination mit
den transparenten oder transluzenten Eigenschaften des
Pflasters erreicht, daß eine von Anfang an bestehende Fär-
30 bung des/der Inhaltsstoffe der Matrix oder eine erst nach
Ende der Herstellung beginnende und fortschreitende Verfär-
bung dieser Stoffe optisch maskiert wird. Zugleich wird da-
durch die Färbung ausreichend an den Hutton der Applikati-
onsstelle adaptiert oder angepaßt, so daß das Pflaster auf
35 den unterschiedlichsten Hautfarbtypen unauffällig er-
scheint. Vorzugsweise ist/sind der/die zur optischen Mas-

kierung eingesetzten Stoff(e), ausgewählt aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente, in der Matrixschicht oder in mindestens einer der Matrixschichten eines mehrschichtigen Pflasters enthalten.

5

Nach einer weiteren, besonders bevorzugten Ausführungsform wird die optische Maskierung dadurch bewirkt, daß die transparente oder transluzente Rückschicht einen Gehalt an mindestens einem Stoff, ausgewählt aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente, aufweist. Dies kann nach insbesondere dadurch bewerkstelligt werden, daß die Rückschicht des Pflasters auf der Außenseite, d. h. auf der der Haut abgewandten Seite, mit einer Beschichtung oder einem Lack überzogen wird, die/der mindestens einen Farbstoff oder/und mindestens ein Farbpigment enthält. Diese Variante hat den zusätzlichen Vorteil, daß die Einfärbung weder mit der Haut noch mit der wirkstoffhaltigen Matrix in Berührung kommen kann.

20 Ferner kann es vorteilhaft sein, wenn sowohl die Matrixschicht(en) als auch die Rückschicht einen Gehalt an Farbstoff(en) oder/und Pigment(en) aufweisen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß zur Erzielung einer adaptiven Wirkung weniger die Angleichung der Farbstoffe oder Pigmente an den jeweiligen Hutton ausschlaggebend ist, sondern daß diese Wirkung im wesentlichen durch die eingesetzte(n) Konzentration(en) der Farbstoffe oder/und Pigmente bestimmt wird. Die optische Auffälligkeit eines Wirkstoffpflasters wird im wesentlichen durch die Konzentrationen der darin enthaltenen Farbstoffe und Pigmente bestimmt, wobei die Schichtdicke des Pflasters zusätzlich zu berücksichtigen ist. Damit das Pflaster im Auge eines Beobachters als unauffällig erscheint, dürfen bestimmte Konzentrationen der enthaltenen Farbstoffe oder/und Pigmente (einschließlich der gefärbten oder verfärbten Inhaltsstof-

fe, insbesondere Wirkstoffe) nicht überschritten werden. Diese Konzentrationen lassen sich anhand der in Anspruch 1 genannten Bedingungen ermitteln.

5 Bei niedrigen Konzentrationen an gefärbten oder verfärbten Inhaltsstoffen in der Matrix können auch solche Farben oder Farbpigmente noch optisch unauffällig wirken, die von dem Farbton der darunter liegenden Haut an der Applikations-
10 stelle deutlich verschieden sind. Dasselbe gilt, wenn das Pflaster eine geringe Schichtdicke aufweist. Durch die niedrige Konzentration und/oder die geringe Schichtdicke, ergibt sich ein Konzentrations-Spielraum oder entsprechende Variationsmöglichkeiten für die Schichtdicke, wodurch die Voraussetzungen für eine optische Maskierung von Verfärbun-
15 gen von Inhaltsstoffen von Wirkstoffpflastern durch Beimischung von Farbstoffen oder/und Pigmenten gegeben sind.

Eine weitere Verbesserung des optischen Erscheinungsbildes von auf die Haut applizierten Wirkstoffpflastern kann da-
20 durch erreicht werden, daß gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform zumindest die der Haut abgewandte Oberfläche der Rückschicht mit verminderten Reflexionseigenschaften versehen wird. Dies kann entweder mittels physika-
25 lischer Methoden geschehen, oder durch Aufbringen einer Antireflex-Schicht oder -Beschichtung. Eine solche Schicht oder Beschichtung enthält vorzugsweise ein optisches Mattierungsmittel oder eine Kombination von mindestens zwei Mattierungsmitteln. Diese Antireflex-Schicht kann zugleich Farbstoff(e) oder/und Pigment(e) zur Maskierung der In-
30 haltstoffe des Pflasters enthalten, wie oben beschrieben.

Durch die Mattierung kann zusätzlich diejenige Ursache der optischen Auffälligkeit eines Wirkstoffpflasters beseitigt oder abgeschwächt werden, die auf Lichtreflexen beruht.
35 Solche Lichtreflexe treten häufig bei Wirkstoffpflastern auf, die mit einer transparenten Rückschicht mit glatter

Oberflächenstruktur versehen sind. Die Reflexionseigenschaften dieser Rückschicht-Materialien unterscheiden sich sehr stark von den Reflexionseigenschaften der menschlichen Haut, weshalb derartige Pflaster auf der Haut visuell deutlich auffallen.

Die Wirkstoffpflaster der vorliegenden Erfindung sind insbesondere dann vorteilhaft, wenn mindestens eine Schicht der Matrix einen oder mehrere gefärbte Inhaltsstoff(e) aufweist. Dabei kann es sich insbesondere um einen Stoff oder um Stoffe handeln, der/die im Ausgangszustand farblos ist/sind und während der Lagerung oder während der Applikationsdauer zur Verfärbung neigt/neigen oder sich verfärbt/verfärben. Besonders bevorzugt sind Wirkstoffpflaster, die als gefärbte(n) oder zu Verfärbung neigende(n) Inhaltsstoff(e) einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, wobei Nicotin besonders bevorzugt ist.

Vorzugsweise handelt es sich bei den genannten Wirkstoffpflastern um transdermale therapeutische Systeme. Diese zeichnen sich dadurch aus, daß sie über eine bestimmte Zeit eine gleichbleibende Abgabe von Arzneistoffen über die Haut ermöglichen. Der Aufbau und die Herstellung derartiger Systeme sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt.

Die Erfindung erstreckt sich ferner auf Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen Wirkstoffpflaster. Diese Verfahren weisen folgende Schritte auf:

- a) Herstellung eines Systems, welches eine ein- oder mehrschichtige wirkstoffhaltige Matrix und eine damit verbundene Rückschicht umfaßt, wobei die Matrix unter Verwendung von Matrixpolymer(en), Wirkstoff(en) und Hilfsstoffen hergestellt wird, und zu der Matrix oder/und der Rückschicht ein oder mehrere aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente ausgewählte(r) Stoff(e) beigemischt wird/werden;

- b) Herstellung mindestens eines weiteren Systems nach Schritt (a), wobei sich dieses System hinsichtlich der Konzentration der Farbstoffe oder/und Pigmente, und/oder hinsichtlich der Art der verwendeten Farbstoffe oder/und Pigmente unterscheidet;
- c) Herstellung von Flächenabschnitten oder Stanzlingen aus den in Schritten (a) und (b) erhaltenen Systemen;
- d) Herstellung oder Bereitstellung von Farbtafeln, die Helligkeits-Farbwerte L_2 im Bereich von 5° und 100° , insbesondere im Bereich von 20° und 90° , aufweisen;
- e) Aufbringen oder Aufkleben der in Schritt (b) erhaltenen Abschnitte oder Systeme auf die unter (c) genannten Farbtafeln;
- f) Messung der Farbwerte der Helligkeit L_1 der auf den Farbtafeln befindlichen Systeme und Bestimmung der Differenz zwischen L_2 und L_1 in jedem einzelnen Fall;
- g) Auswahl derjenigen Systeme, deren Farbwert der Helligkeit L_1 nicht weniger als 50% und nicht mehr als 200% des Helligkeits-Farbwertes L_2 beträgt.

Durch die Lehre der vorliegenden Erfindung wird die Herstellung von Wirkstoffpflastern ermöglicht, welche trotz eines Gehalts an gefärbten oder sich verfärbenden Inhaltsstoffen beim Tragen auf der Haut für einen Beobachter nicht leicht zu erkennen sind und optisch nicht auffallen, und zwar unabhängig davon, ob das Pflaster auf der Haut eines hellhäutigen oder eines dunkelhäutigen Menschen befestigt ist.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele**1. Herstellung von Rückschichten mit unterschiedlichen Pigment-Konzentrationen**

5

Aus Ethylcellulose und unterschiedlichen Anteilen eines Pigmentgemisches (s. Tabelle 1) wurden Beschichtungsmassen hergestellt und diese mittels einer Rakel auf eine PET-Folie von 15 µm Dicke beschichtet (Flächengewicht 7 - 10 g/m²).

10

Tabelle 1:

Nr.	Ethylcellulose [Gew.-%]	Pigmentgemisch [Gew.-%]
1	99,75	0,25
2	99,5	0,5
3	99,0	1,0
4	98,0	2,0
5	96,0	4,0

15 Pigmentgemisch:

50,0 Gew.-% Naturell BB Plv Pigment

50,0 Gew.-% Naturell Pulver Pigment

(Fa. Cosnaderm Chemische Rohstoffe GmbH,
D-68526 Ladenburg)

20

Als Kontroll-Beispiele wurden verwendet:

(6) PET-Folie, aluminisiert und nicotinbeständig
(undurchsichtig)

(7) PET-Folie, 15 µm, transparent.

25 (8) Scotchpak 1006

2. Herstellung von Hautpflastern

Unter Verwendung der unter 1. genannten Rückschichten wurden Hautpflaster hergestellt. Hierzu wurde Durotak® 2052 ((Fa. National Starch & Chemical B.V.) mit einem Flächengewicht von 80 g/m² ausgestrichen und jeweils mit einer der unter 1. genannten Rückschichten bedeckt. Nachfolgend wurden einzelne Pflaster mit einer Größe von jeweils 1 cm² ausgestanzt.

3. Herstellung von Farbtafeln, die den menschlichen Hautfarben entsprechen

Mit Hilfe der Software "PowerPoint" (Microsoft) und eines Farbdruckers (HP-C LaserJet 4500; Hewlett-Packard) wurden acht Farbtafeln erstellt, welche die verschiedenen Hautfarbtöne der Weltbevölkerung repräsentieren.

Die Farbtöne der Farbtafeln sind in "PowerPoint" durch die sechs Parameter Farbton, Rot, Grün, Blau, Sättigung, Intensität wie folgt charakterisiert und lassen sich anhand dieser Parameter reproduzieren:

Tabelle 2:

Farbtafel Nr.	Farbton	Rot	Grün	Blau	Sättigung	Intensität
A	16	255	215	191	255	223
B	21	50	25	0	255	25
C	21	80	40	0	255	40
D	21	255	236	217	255	236
E	21	197	137	77	130	137
F	21	72	36	0	255	36
G	21	117	78	39	128	78
H	25	255	226	183	255	219

Die Farbtafeln Nr. A - H wurden mit einem "Drei-Bereichs-farbmeßgerät CP-320" der Fa. Techkon GmbH (DE-61462 Königstein) vermessen. Dabei werden die Werte (in Grad) für die Helligkeit L, die Rot-Grün-Achse a und die Gelb-Blau-Achse b ermittelt. Es wurden pro Farbtafel 10 Messungen durchgeführt und die Mittelwerte gebildet. Die Mittelwerte sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

10 Tabelle 3:

Farbtafel Nr.	L-Wert (L ₂)	a-Wert	b-Wert
A	82,464	10,986	13,634
B	21,791	-3,203	8,877
C	25,776	5,905	14,758
D	88,086	4,945	9,572
E	50,596	10,893	36,304
F	25,811	3,747	12,968
G	32,562	5,519	21,015
H	83,228	6,712	24,95
Mittelwert*	51,289	5,688	17,758

* Hierbei handelt es sich jeweils um den Mittelwert, der aus den Werten der 8 Farbtafeln gebildet wurde.

15

Wie ersichtlich, variiert der Farbwert der Helligkeit L am stärksten, wohingegen der a-Wert nur geringfügig unterschiedlich ist.

20

Die Palette der Hautfarben, bei denen das Prinzip der vorliegenden Erfindung vorteilhaft eingesetzt werden kann, um-

faßt nach dem oben beschriebenen "L,a,b"-System insbesondere den Bereich von "5,8,60" bis "100,4,0".

4. Bestimmung der Helligkeitswert-Unterschiede

Die unter 2. beschriebenen Hautpflaster-Stanzlinge wurden auf die unter 3. beschriebenen Farbtafeln aufgeklebt. Anschließend wurden mit dem unter 3. beschriebenen Meßverfahren die Helligkeits-Farbwerte L_1 der aufgeklebten Pflaster bestimmt. Aus den erhaltenen Meßwerten L_1 wurde jeweils der Differenzbetrag zum Helligkeitswert L_2 des jeweiligen Untergrundes (d. h. der Farbtafel) gebildet. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Helligkeits-Farbwerten L_1 der auf die Farbtafeln A bis H aufgeklebten Pflastertypen (Nr. 1 bis 5 und Kontrollen Nr. 6 bis 8) einerseits und den Helligkeitswerten L_2 der jeweiligen Farbtafeln A bis H sind in Tabelle 4 dargestellt.

Hieraus ist ersichtlich, daß die transparente PET-Folie (7) auf allen Farbtafeln die geringsten Abweichungen bezüglich des Helligkeitswertes aufweist (Positiv-Kontrolle). Umgekehrt werden bei den Kontrollbeispielen (6) und (8) die stärksten Abweichungen festgestellt.

5. Visuelle Auswertung

Da bekannt ist, daß die Farbempfindung des Menschen von den colorimetrisch bestimmten Daten abweichen kann, wurde eine visuelle Bewertung der auf die Farbtafeln A bis H aufgeklebten Test-Pflaster, einschließlich der Vergleichsbeispiele 6 bis 8, durch Versuchspersonen durchgeführt.

Hierzu wurde eine bestimmte Anzahl (z. B. 10) eines jeden Testpflasters (1 bis 8) auf Farbtafeln A bis H aufgeklebt. Diese Farbtafeln wurden unter standardisierten Bedingungen

(Beleuchtung, Abstand, Beobachtungszeit) einer Gruppe von Testpersonen präsentiert. Die Anzahl der von den Versuchspersonen nicht wahrgenommenen Pflaster dient - nach statistischer Auswertung der Daten - als Maß für die optische Unauffälligkeit bzw. die Wirksamkeit der optischen Maskierung eines Pflasters.

In Abbildung 1 sind die einzelnen Testpflaster Nr. 1 - 8 in Form eines Balkendiagramms in der Reihenfolge ihrer visuellen Unauffälligkeit (vertikale Achse) dargestellt. Pflaster Nr. 1 und Kontrollpflaster Nr. 7 waren auf den meisten Farbtafeln nicht oder kaum erkennbar.

Tabelle 4**15 µm trsp. (Nr. 7)**

	L
A	2,733
B	13,735
C	3,236
D	5,244
E	1,435
F	12,254
G	1,388
H	5,022

**undurchsichtige
PET-Folie 15 µm, alum.**

	L
A	1,42
B	273
C	215
D	7,89
E	60,3
F	215
G	150
H	2,65

Scotchpak 1006 (Nr. 8)

	L
A	2,903
B	267,078
C	210,289
D	9,157
E	58,254
F	209,79
G	144,61
H	4,059

0,25 % Pigment (Nr. 1)

	L
A	6,5
B	25,5
C	12,6
D	8,13
E	6,35
F	17,8
G	7,07
H	7,51

0,50 % Pigment (Nr. 2)

	L
A	6,978
B	22,133
C	7,294
D	5,325
E	4,577
F	17,144
G	4,53
H	3,189

1,00 % Pigment (Nr. 3)

	L
A	9,94
B	7,81
C	1,51
D	10,6
E	6,4
F	10,8
G	3,19
H	10,2

2,00 % Pigment (Nr. 4)

	L
A	14,387
B	1,647
C	4,058
D	8,295
E	33,528
F	1,794
G	2,709
H	13,731

4,00 % Pigment (Nr. 5)

	L
A	9,29
B	54,5
C	19,2
D	21,6
E	4,53
F	28,4
G	17,9
H	20

Ansprüche

1. Medizinisches Wirkstoffpflaster, das eine ein- oder mehrschichtig aufgebaute Matrix sowie eine mit dieser Matrix verbundene Rückschicht aufweist, wobei mindestens eine Schicht der Matrix wirkstoffhaltig ist, und wobei das Wirkstoffpflaster dadurch gekennzeichnet ist,

- daß es transparent oder zumindest transluzent ist, und
- daß das Pflaster im Zustand der Applikation auf der Haut einer ersten Person an einer mit dem Pflaster bedeckten Hautstelle einen Helligkeits-Farbwert L_1 aufweist, der nicht weniger als 50% und nicht mehr als 200% eines Helligkeits-Farbwertes L_2 beträgt, wobei L_2 der Helligkeitswert an der das applizierte Pflaster umgebenden Hautregion derselben Person ist, und
- daß dasselbe in Bezug auf die Haut einer zweiten oder einer jeden weiteren Person gilt, sofern L_2 bei allen genannten Personen im Bereich von 5° und 100° , insbesondere im Bereich von 20° und 90° , liegt.

2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Helligkeits-Farbwert L_2 der genannten ersten Person der Helligkeits-Farbwert einer Person mit heller, kaukasischer Hautfarbe ist, und daß der Helligkeitsfarbwert L_2 der genannten zweiten Person der Helligkeits-Farbwert einer Person mit dunkler, negroider Hautfarbe ist, oder umgekehrt.

3. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in mindestens einer der genannten Schichten, bevorzugt in der Matrixschicht oder in mindestens einer der Matrixschichten, einen oder mehrere aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente ausgewählte(n) Stoff(e) enthält.

4. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht des Pflasters auf der der Haut abgewandten Seite mit einer Farbstoff(e) oder/und Farbpigment(e) enthaltenden Beschichtung, insbesondere einem Lack, überzogen ist.

5. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest die der Haut abgewandte Oberfläche der Rückschicht verminderte Reflexionseigenschaften hat.

6. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verminderung der Reflexionseigenschaften durch physikalische Methoden bewirkt ist.

7. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf der der Haut abgewandten Seite der Rückschicht eine Antireflexschicht aufgebracht ist, welche vorzugsweise ein optisches Mattierungsmittel oder eine Kombination von mindestens zwei optischen Mattierungsmitteln enthält.

8. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Antireflexschicht zusätzlich mindestens einen Stoff enthält, der aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente ausgewählt ist.

9. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht der Matrix einen oder mehrere gefärbte Inhaltsstoff(e) aufweist.

10. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Schicht der Matrix einen oder mehrere Inhaltsstoff(e) enthält, der/die im Ausgangszustand farblos ist/sind und während der

Lagerung oder während der Applikationsdauer zur Verfärbung neigt/neigen oder sich verfärbt/verfärben.

11. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der genannte Inhaltsstoff ein pharmazeutischer Wirkstoff, insbesondere Nicotin, ist.

12. Wirkstoffpflaster nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transdermales therapeutisches System ist.

13. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:

- a) Herstellung eines Systems, umfassend eine ein- oder mehrschichtige wirkstoffhaltige Matrix und eine damit verbundene Rückschicht, wobei die Matrix unter Verwendung von Matrixpolymer(en), Wirkstoff(en) und Hilfsstoffen hergestellt wird, und in die Matrix oder/und die Rückschicht ein oder mehrere aus der Gruppe der Farbstoffe und Pigmente ausgewählte(r) Stoff(e) eingearbeitet wird;
- b) Herstellung mindestens eines weiteren Systems nach Schritt (a), wobei sich dieses System hinsichtlich der Konzentration der Farbstoffe oder/und Pigmente, und/oder hinsichtlich der Art der verwendeten Farbstoffe oder/und Pigmente unterscheidet;
- c) Herstellung von Flächenabschnitten oder Stanzlingen aus den in Schritten (a) und (b) erhaltenen Systemen;
- d) Herstellung oder Bereitstellung von Farbtafeln, die Helligkeits-Farbwerte L_2 im Bereich von 5° und 100° , insbesondere im Bereich von 20° und 90° , aufweisen;
- e) Aufbringen oder Aufkleben der in Schritt (b) erhaltenen Abschnitte oder Systeme auf die unter (c) genannten Farbtafeln;

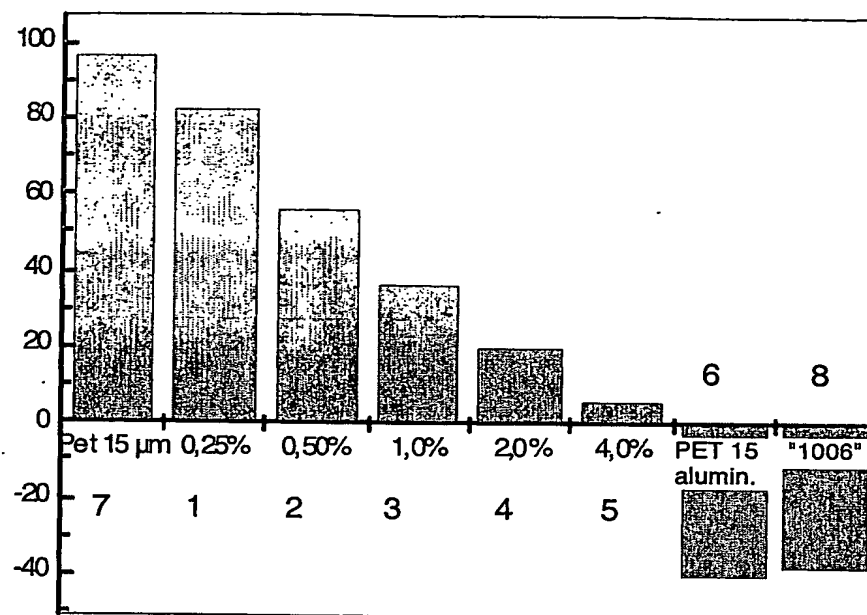
- f) Messung der Farbwerte der Helligkeit L_1 der auf den Farbtafeln befindlichen Systeme und Bestimmung der Differenz zwischen L_2 und L_1 in jedem einzelnen Fall;
- g) Auswahl derjenigen Systeme, deren Farbwert der Helligkeit L_1 nicht weniger als 50% und nicht mehr als 200% des Helligkeits-Farbwertes L_2 beträgt.

10

15

20

FIG. 1



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/78678 A (JENKINS DELYTH MYFANWY ; KYTE KENNETH EUGENE (US); PHILLIPS JENNIFER E) 25 October 2001 (2001-10-25) page 15, lines 9-14 page 23, lines 21-29 page 31, line 31 - page 32, line 22	1-9, 12
X	WO 02/34200 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; DEGEN ANJA (DE); THEOBALD FRANK (DE)) 2 May 2002 (2002-05-02) page 4, line 8 - page 5, line 5	1, 2, 9-12
X	US 6 361 790 B1 (ROLF DAVID ET AL) 26 March 2002 (2002-03-26) column 1, line 66 - column 2, line 14 column 6, lines 23-31	1, 2, 12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2004

Date of mailing of the international search report

05/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vermeulen, S

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0178678	A	25-10-2001	WO 0178678 A1	25-10-2001
			AU 4231400 A	30-10-2001
			BR 0017212 A	07-01-2003
			CA 2402791 A1	25-10-2001
			EP 1289487 A1	12-03-2003
			JP 2003530421 T	14-10-2003
			US 2003113356 A1	19-06-2003
WO 0234200	A	02-05-2002	DE 10053375 C1	24-01-2002
			WO 0234200 A2	02-05-2002
			EP 1328259 A2	23-07-2003
			JP 2004512286 T	22-04-2004
			US 2004022836 A1	05-02-2004
US 6361790	B1	26-03-2002	US 6096333 A	01-08-2000
			US 5536263 A	16-07-1996
			US 6096334 A	01-08-2000
			AT 269744 T	15-07-2004
			AU 676623 B2	13-03-1997
			AU 1002495 A	12-10-1995
			CA 2133598 A1	01-10-1995
			DE 69433859 D1	29-07-2004
			EP 0674913 A2	04-10-1995
			FI 950465 A	01-10-1995
			JP 7265353 A	17-10-1995
			NO 951217 A	02-10-1995
			US 5741510 A	21-04-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/78678 A (JENKINS DELYTH MYFANWY ; KYTE KENNETH EUGENE (US); PHILLIPS JENNIFER E) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 15, Zeilen 9-14 Seite 23, Zeilen 21-29 Seite 31, Zeile 31 - Seite 32, Zeile 22 -----	1-9, 12
X	WO 02/34200 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ; DEGEN ANJA (DE); THEOBALD FRANK (DE)) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 4, Zeile 8 - Seite 5, Zeile 5 -----	1, 2, 9-12
X	US 6 361 790 B1 (ROLF DAVID ET AL) 26. März 2002 (2002-03-26) Spalte 1, Zeile 66 - Spalte 2, Zeile 14 Spalte 6, Zeilen 23-31 -----	1, 2, 12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie
*** Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :**

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. September 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/10/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vermeulen, S

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0178678	A	25-10-2001	WO	0178678	A1	25-10-2001
			AU	4231400	A	30-10-2001
			BR	0017212	A	07-01-2003
			CA	2402791	A1	25-10-2001
			EP	1289487	A1	12-03-2003
			JP	2003530421	T	14-10-2003
			US	2003113356	A1	19-06-2003
WO 0234200	A	02-05-2002	DE	10053375	C1	24-01-2002
			WO	0234200	A2	02-05-2002
			EP	1328259	A2	23-07-2003
			JP	2004512286	T	22-04-2004
			US	2004022836	A1	05-02-2004
US 6361790	B1	26-03-2002	US	6096333	A	01-08-2000
			US	5536263	A	16-07-1996
			US	6096334	A	01-08-2000
			AT	269744	T	15-07-2004
			AU	676623	B2	13-03-1997
			AU	1002495	A	12-10-1995
			CA	2133598	A1	01-10-1995
			DE	69433859	D1	29-07-2004
			EP	0674913	A2	04-10-1995
			FI	950465	A	01-10-1995
			JP	7265353	A	17-10-1995
			NO	951217	A	02-10-1995
			US	5741510	A	21-04-1998